REVIEW ARTICLE

# *Postbiotics and the Gut-Lung Axis in Respiratory Infections: The Role of Microbial Metabolites and Their Regulation of Mucosal Immunity*

Mahdi Asghari Ozma[1]
Seyyed Reza Moaddab[2]
Maryam Tabibi[1]
Niloofar Fallahi Alileh[3]

[1] Assistant Professor, Cellular and Molecular Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran
[2] Professor, Department of Laboratory Sciences, Faculty of Paramedicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[3] BSc in Microbiology, Nabi Akram University, Tabriz, Iran

(Received August 24, 2026; Accepted October 24, 2026)

## *Abstract*

Respiratory infections, ranging from influenza and respiratory syncytial virus (RSV) infection to bacterial pneumonia, tuberculosis, and secondary infections following viral disease, are shaped by complex interactions among the gut microbiota, respiratory microbiota, and mucosal immune system. Increasing evidence suggests that the gut–lung axis is not merely an immunological communication pathway but also an active metabolic network through which microbial products regulate pulmonary epithelial and immune responses via systemic circulation, immune cell trafficking, and neural signalling. Among these products, short-chain fatty acids, particularly butyrate, acetate, and propionate, together with tryptophan-derived metabolites, secondary bile acids, and certain polyamines, modulate the functions of alveolar macrophages, dendritic cells, neutrophils, and regulatory T cells, as well as interferon production, through G protein-coupled receptor signalling, histone deacetylase inhibition, and activation of the aryl hydrocarbon receptor pathway. Infection-, antibiotic-, and diet-associated dysbiosis may reduce the production of these microbial metabolites, disrupt epithelial barrier integrity and antimicrobial peptide production, and impair pulmonary antiviral immunity, thereby increasing susceptibility to excessive inflammation and secondary bacterial infections. Against this background, postbiotics, including microbial metabolites, antimicrobial peptides, cell-wall components, polysaccharides, and extracellular vesicles derived from beneficial microorganisms, have emerged as potentially more controllable alternatives to interventions involving live microorganisms. Preclinical evidence suggests that these bioactive components may influence mucosal barrier integrity, inflammatory signalling, and host defence against respiratory pathogens. This review examines the interplay between postbiotics, microbial metabolism, and mucosal immunity. It discusses the molecular mechanisms underlying the gut–lung axis in respiratory infections and critically compares evidence from studies of influenza, RSV, SARS-CoV-2, bacterial pneumonia, and secondary infections. Particular emphasis is placed on strain- and metabolite-specific effects, the differences between live and non-living microbial interventions, translational challenges, and the need to develop targeted postbiotic strategies for precision respiratory therapeutics.

***Keywords:*** postbiotics, gut–lung axis, respiratory infections, microbial metabolites, mucosal immunity

**J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (263): 344-356 (Persian).**

**Corresponding Author: Mahdi Asghari Ozma** - Cellular and Molecular Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran. (Email: asghariozma@gmail.com)

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15 ]

مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۶۳ آبان سال ۱۴۰۵ (۳۵۶-۳۴۴)

# پست‌بیوتیک‌ها و محور روده – ریه در عفونت‌های تنفسی با تأکید بر متابولیت‌های میکروبی و تنظیم دقیق ایمنی مخاطی

مهدی اصغری عظمی[۱]
سیدرضا مودب[۲]
مریم طبیبی[۱]
نیلوفر فلاحی آلیله[۳]

## چکیده

عفونت‌های تنفسی، از آنفلوانزا و عفونت ویروس سنسیشیال تنفسی (RSV) تا پنومونی باکتریایی، سل و عفونت‌های ثانویه پس از عفونت ویروسی، تحت تأثیر متقابل پیچیده میان میکروبیوم روده، میکروبیوم تنفسی و سیستم ایمنی مخاطی قرار دارند. شواهد فزاینده نشان می‌دهد که محور روده – ریه تنها یک مسیر ارتباطی ایمنی نیست، بلکه یک شبکه متابولیک فعال است که در آن فرآورده‌های میکروبی از طریق گردش خون، مهاجرت سلول‌های ایمنی و سیگنال‌های عصبی، پاسخ‌های اپی‌تلیالی و ایمنی ریه را تنظیم می‌کنند. در این میان، اسیدهای چرب کوتاه زنجیر به‌ویژه بوتیرات، استات و پروپیونات، متابولیت‌های مشتق از تریپتوفان، اسیدهای صفراوی ثانویه و برخی پلی‌آمین‌ها با فعال‌سازی گیرنده‌های متصل به پروتئین G، مهار هیستون‌دی‌استیلازها و تحریک مسیر گیرنده هیدروکربن آروماتیک، بر عملکرد ماکروفاژهای آلوئولی، سلول‌های دندریتیک، نوتروفیل‌ها، سلول‌های T تنظیمی و تولید اینترفرون‌ها اثر می‌گذارند. دیس‌بیوز ناشی از عفونت، آنتی‌بیوتیک‌ها یا کاهش تولید متابولیت‌های میکروبی می‌تواند سد اپی‌تلیالی، تولید پپتیدهای ضد میکروبی و ایمنی ضد ویروسی ریه را مختل کرده و زمینه را برای التهاب بیش از حد و سوپراینفکشن باکتریایی فراهم سازد. در این چارچوب، پست‌بیوتیک‌ها شامل متابولیت‌ها، پپتیدهای ضد میکروبی، اجزای دیواره سلولی، پلی‌ساکاریدها و وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از میکروارگانیسم‌های سودمند، به‌عنوان ابزارهای قابل کنترل‌تر نسبت به میکروارگانیسم‌های زنده مطرح شده‌اند و در مطالعات پیش بالینی توانسته‌اند یکپارچگی سد مخاطی، التهاب و پاسخ ضدپاتوژنی را تعدیل کنند. این مقاله مروری با تمرکز بر ارتباط میان پست‌بیوتیک‌ها، متابولیسم میکروبی و ایمنی مخاطی، سازوکارهای مولکولی محور روده – ریه در عفونت‌های تنفسی را بررسی کرده و شواهد مربوط به آنفلوانزا، RSV، SARS-CoV-2، پنومونی باکتریایی و سوپراینفکشن را مقایسه می‌کند. همچنین، محدودیت‌های شواهد موجود، وابستگی اثرات به سویه و ترکیب متابولیتی، تفاوت میان مداخلات زنده و غیرزنده و الزامات توسعه پست‌بیوتیک‌های هدفمند را برای گذار از یافته‌های پیش‌بالینی به درمان‌های دقیق محور مورد بحث قرار می‌دهد.

**واژه های کلیدی:** پست‌بیوتیک‌ها، محور روده – ریه، عفونت‌های تنفسی، متابولیت‌های میکروبی، ایمنی مخاطی

**مولف مسئول: مهدی اصغری عظمی**- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران **E-mail**:asghariozma@gmail.com

۱. استادیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران
۲. استاد، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۳. کارشناسی میکروبیولوژی، دانشگاه نبی اکرم تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت : ۱۴۰۵/۶/۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۵/۶/۱۵ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۸/۴



[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15 ]

## مقدمه

عفونت‌های دستگاه تنفسی همچنان از مهم‌ترین علل بیماری و مرگ‌ومیر در سراسر جهان محسوب می‌شوند و طیف وسیعی از بیماری‌ها، از عفونت‌های ویروسی شایع مانند آنفلوانزا، کورونا و ویروس سنسیشیال تنفسی (RSV) تا پنومونی باکتریایی، سل و عفونت‌های ثانویه پس از عفونت‌های ویروسی را در برمی‌گیرند(۱، ۲). اگر چه تعامل مستقیم پاتوژن با اپی‌تلیوم تنفسی و سیستم ایمنی ریوی عامل اصلی شروع بیماری است، شواهد فزاینده نشان می‌دهند که شدت و پیامد این عفونت‌ها تا حد زیادی تحت تأثیر وضعیت میکروبیوم خارج از ریه، به‌ویژه میکروبیوم روده، قرار دارد(۳). مفهوم محور روده ریه بر ارتباط دو طرفه میان اکوسیستم میکروبی روده، متابولیت‌های میکروبی، سلول‌های ایمنی و بافت تنفسی استوار است؛ ارتباطی که از طریق گردش خون، مهاجرت سلول‌های ایمنی، میانجی‌های التهابی و مسیرهای عصبی برقرار می‌شود(۴).

در این میان، متابولیت‌هایی نظیر استات، پروپیونات و بوتیرات، مشتقات تریپتوفان و برخی متابولیت‌های اسیدهای صفراوی به‌عنوان واسطه‌های مهم این ارتباط مطرح شده‌اند(۵). برای مثال، کاهش استات در جریان آنفلوانزا می‌تواند فعالیت باکتری‌کش ماکروفاژهای آلوئولی را تضعیف کرده و خطر سوپراینفکشن پنوموکوکی را افزایش دهد(۶). همچنین، شواهد جدیدتر نشان داده‌اند که استات از طریق محور گیرنده متصل شونده به پروتئین G 43 و پروتئین کیناز فعال شونده با ( G protein-coupled receptor 43 and AMP-activated protein kinase; GPR43 and AMPK ) AMP می‌تواند یکپارچگی اتصالات محکم اپی‌تلیوم راه هوایی را در مدل آنفلوانزا بهبود بخشد(۷).

در چنین چارچوبی، پست‌بیوتیک‌ها به‌عنوان ترکیبات یا فرآورده‌های حاصل از میکروارگانیسم‌های غیرفعال شده یا اجزای آن‌ها، ظرفیت قابل توجهی برای دستکاری هدفمند این شبکه دارند(۸، ۹). بنابراین، بررسی پست‌بیوتیک‌ها صرفاً به‌عنوان جایگزین پروبیوتیک‌ها کافی نیست؛ بلکه باید آن‌ها را به‌عنوان واسطه‌های مولکولی قابل کنترل برای تنظیم سد مخاطی، ایمنی ضد ویروسی و ضد باکتریایی و التهاب ریوی در نظر گرفت.

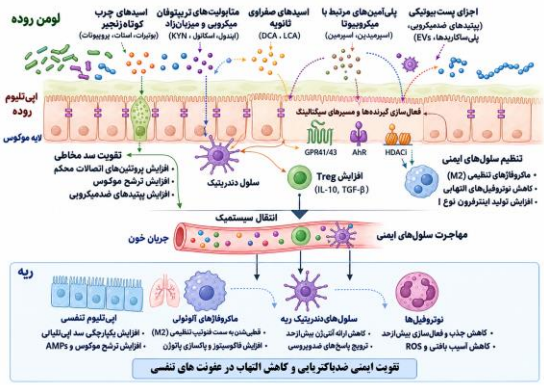
## بحث

*زیست‌شناسی محور روده ریه و نقش آن در تعیین پاسخ به عفونت‌های تنفسی*

محور روده ریه یک شبکه ارتباطی دوطرفه میان میکروبیوتای روده، سد اپی‌تلیالی، سیستم ایمنی و بافت تنفسی است. برخلاف تصور اولیه که روده و ریه را دو محیط ایمنی نسبتاً مستقل می‌دانست، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تغییرات میکروبی و متابولیکی در روده می‌توانند پاسخ سلول‌های ایمنی مستقر در ریه را تغییر دهند(۳). این ارتباط از طریق چند مسیر هم‌زمان شامل متابولیت‌های محلول در خون، سیتوکین‌ها، سلول‌های ایمنی مهاجر و حتی مسیرهای عصبی، از جمله ارتباط وابسته به عصب واگ، برقرار می‌شود(۱۰). یکی از مهم‌ترین اجزای این شبکه، متابولیسم میکروبی است. باکتری‌های روده، به‌ویژه گونه‌های تخمیرکننده فیبر، مقادیر قابل‌توجهی اسیدچرب کوتاه زنجیر (SCFA) تولید می‌کنند. این ترکیبات پس از ورود به گردش خون می‌توانند سلول‌های ایمنی و اپی‌تلیال در بافت‌های دوردست را تحت تأثیر قرار دهند(۱۱). اسید های چرب کوتاه زنجیر از طریق گیرنده‌هایی مانند گیرنده اسید چرب آزاد نوع ۲ ( free fatty acid receptor 2; FFAR2/GPR43) و گیرنده اسید چرب آزاد نوع ۳ ( free fatty acid receptor 3; FFAR3/GPR41) و همچنین از طریق مهار آنزیم‌های هیستون‌دی‌استیلاز ( histone deacetylases; HDACs)، بیان ژن و عملکرد سلولی را تنظیم می‌کنند. این اثرات می‌توانند بر تمایز سلول‌های T تنظیمی، فعالیت سلول‌های دندریتیک، عملکرد نوتروفیل‌ها و ظرفیت ضدباکتریایی ماکروفاژها اثرگذار باشند(۱۲).

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15 ]

اهمیت این ارتباط در شرایط عفونت به‌خوبی در مدل آنفلوانزا نشان داده شده است. عفونت ویروس آنفلوانزا می‌تواند با تغییر ترکیب و فعالیت متابولیکی میکروبیوم روده همراه شود(۶). کاهش باکتری‌های تولید کننده استات و افت سطح استات، فعالیت باکتری‌کش ماکروفاژهای آلوئولی را کاهش داده و زمینه را برای عفونت ثانویه با استرپتوکوکوس پنومونیه فراهم می‌کند(۱۳). تجویز استات در این مدل توانسته بار باکتریایی و آسیب ریوی ناشی از سوپراینفکشن را کاهش دهد؛ اثری که به FFAR2 وابسته بوده است. نکته مهم‌تر آن است که این رابطه کاملاً یک‌طرفه نیست. عفونت تنفسی نیز می‌تواند میکروبیوم روده را تغییر دهد(۱۴). در مدل‌های ویروس سنسیشیال تنفسی و آنفلوانزا، کاهش دریافت غذا در جریان بیماری به‌تنهایی قادر به تغییر ترکیب میکروبیوم و متابولوم روده بوده است؛ بنابراین، بخشی از آنچه به‌عنوان «دیس‌بیوز ناشی از عفونت» شناخته می‌شود ممکن است در واقع نتیجه تغییرات تغذیه‌ای و متابولیکی ناشی از بیماری باشد. این مسئله اهمیت کنترل عوامل مداخله‌گر را در مطالعات انسانی و حیوانی نشان می‌دهد (تصویر شماره ۱ ) (۱۵).




**تصویر شماره ۱:** متابولیت های میکروبی و تنظیم ایمنی مخاطی در محور روده-ریه، میکروبیوتای روده با تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر شامل استات، پروپیونات و بوتیرات، متابولیت‌های مشتق از تریپتوفان و مشتقات اسیدهای صفراوی، بر یکپارچگی سد روده و عملکرد سلول‌های ایمنی اثر می‌گذارد. این ترکیبات از طریق گردش خون و مهاجرت سلول‌های ایمنی به ریه منتقل شده و با تنظیم ماکروفاژهای آلوئولی، سلول‌های دندریتیک، نوتروفیل‌ها و سلول‌های T تنظیمی، تعادل میان دفاع ضد پاتوژنی و التهاب ریوی را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

### *دیس‌بیوز روده و اختلال در دفاع مخاطی در عفونت‌های تنفسی*

دیس‌بیوز در محور روده ریه صرفاً به معنای کاهش تنوع میکروبی نیست؛ بلکه شامل تغییر در عملکرد متابولیکی میکروبیوم، تولید متابولیت‌ها، ظرفیت تنظیم ایمنی و یکپارچگی سد روده‌ای نیز می‌شود. در شرایط عفونت تنفسی، تغییر رژیم غذایی، تب، التهاب سیستمیک، مصرف آنتی‌بیوتیک و پاسخ ایمنی شدید می‌توانند ترکیب و عملکرد میکروبیوتای روده را تغییر دهند(۱۶). این تغییرات ممکن است تولید متابولیت‌های تنظیم کننده ایمنی را کاهش داده و در نتیجه پاسخ محافظتی ریه را مختل کنند(۱۷). پژوهش های جدید ارتباط دیس‌بیوز روده را با طیف وسیعی از بیماری‌های تنفسی، از عفونت‌های حاد تنفسی و سل تا COVID-19 و بیماری‌های مزمن ریوی، گزارش کرده‌اند(۱۶). یکی از پیامدهای مهم دیس‌بیوز، کاهش تولید اسیدهای چرب کوتاه زنجیر است. این تغییر می‌تواند از چند مسیر به آسیب ریوی منجر شود. نخست، کاهش اسید های چرب کوتاه زنجیر ممکن است عملکرد سلول‌های ارائه کننده آنتی‌ژن و سلول‌های T را تغییر دهد. دوم، کاهش سیگنالینگ FFAR2/FFAR3 و فعالیت مهاری HDACs می‌تواند تعادل میان پاسخ‌های التهابی و تنظیمی را برهم زند. سوم، کاهش متابولیت‌های میکروبی می‌تواند سد اپی‌تلیالی را در برابر آسیب التهابی و عفونی آسیب‌پذیرتر کند(۱۲، ۱۸).

مطالعه‌ای در مدل آنفلوانزا نشان داد که عفونت با کاهش نسبی باکتری‌های تولید کننده استات مانند باکتروئیدس، بیفیدوباکتریوم و آکرمانسیا و کاهش استات در روده و سرم همراه است. از سوی دیگر، تجویز استات توانست از طریق فعال‌سازی GPR43، مسیر AMPK و حفظ پروتئین‌های اتصالات محکم مانند اوکولودین (occludin) و پروتئین زونولا اکلوودنس-۱ ( zonula occludens-1; ZO-1)، اختلال سد اپی‌تلیالی راه هوایی را کاهش دهد. بنابراین، یک متابولیت میکروبی می‌تواند

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15 ]

هم‌زمان بر ایمنی ذاتی و تمامیت فیزیکی سد تنفسی اثرگذار باشد(۷). از سوی دیگر، ارتباط دیس‌بیوز با سوپراینفکشن اهمیت ویژه‌ای دارد. در آنفلوانزا، کاهش تولید استات موجب کاهش توان ماکروفاژهای آلوئولی برای کشتن پنوموکوک می‌شود. بنابراین، تغییر در میکروبیوم روده می‌تواند بدون حضور مستقیم باکتری روده‌ای در ریه، حساسیت میزبان به یک پاتوژن تنفسی ثانویه را افزایش دهد(۱۹). این یافته‌ها یک اصل مهم یعنی حفظ عملکرد متابولیکی میکروبیوم ممکن است به اندازه حفظ ترکیب تاکسونومیک آن اهمیت داشته باشد را مطرح می‌کنند. از این منظر، پست‌بیوتیک‌های استاندارد شده می‌توانند نسبت به مداخلات مبتنی بر میکروارگانیسم زنده، امکان کنترل دقیق‌تری بر مسیرهای عملکردی مورد نظر فراهم کنند(۲۰).

*متابولیت‌های میکروبی به‌عنوان واسطه‌های مولکولی محور روده — ریه*

متابولیت‌های میکروبی احتمالاً مهم‌ترین حلقه قابل اندازه‌گیری میان میکروبیوم روده و عملکرد ریه هستند. در میان آن‌ها، اسید های چرب کوتاه زنجیر بیش‌ترین شواهد تجربی را در زمینه عفونت‌های تنفسی دارند. استات، پروپیونات و بوتیرات حاصل تخمیر کربوهیدرات‌های غیرقابل هضم توسط میکروبیوتا هستند و علاوه بر نقش متابولیکی، عملکردهای سیگنالینگ قدرتمندی دارند. گیرنده‌های FFAR2 و FFAR3و مهار HDAC ها از مسیرهای اصلی اثر این ترکیبات محسوب می‌شوند(۲۱، ۲۲).

استات در زمینه عفونت‌های تنفسی اهمیت ویژه‌ای دارد. در مدل آنفلوانزا، کاهش استات با کاهش فعالیت باکتری‌کش ماکروفاژهای آلوئولی همراه بوده است؛ در مقابل، مکمل‌سازی استات از طریق FFAR2 موجب کاهش بار استرپتوکوکوس پنومونیه و بهبود پیامد سوپراینفکشن شد(۶). افزون بر این، شواهد جدید نشان می‌دهد که استات می‌تواند مستقیماً سد اپی‌تلیال راه هوایی را از طریق GPR43–AMPK تقویت کند. بنابراین، اثر آن صرفاً یک اثر ضد التهابی نیست و ممکن است همزمان مقاومت اپی‌تلیال و دفاع سلولی را تقویت کند(۷).

بوتیرات نیز به دلیل توانایی در مهار HDAC و تنظیم بیان ژن‌های مرتبط با التهاب و عملکرد سلول‌های Tاهمیت دارد. این متابولیت می‌تواند تمایز سلول‌های T تنظیمی (regulatory T cells; Treg) را تقویت کرده و شدت پاسخ‌های التهابی نامتناسب را محدود کند. در عین حال، باید از تعمیم ساده اثرات بوتیرات در همه عفونت‌ها اجتناب کرد؛ زیرا اثر آن به غلظت، زمان مواجهه، نوع سلول هدف و وضعیت متابولیکی میزبان وابسته است(۲۳). گروه دیگری از ترکیبات مهم، متابولیت‌های مشتق از تریپتوفان هستند. این مولکول‌ها می‌توانند از طریق گیرنده هیدروکربن آریل ( aryl hydrocarbon receptor; AhR ) بر سلول‌های ایمنی و اپی‌تلیال اثر بگذارند و در تنظیم تعادل میان پاسخ‌های التهابی و تحمل مخاطی نقش داشته باشند(۲۴). همچنین، اسیدهای صفراوی ثانویه از طریق گیرنده‌هایی مانند گیرنده X فارنزوئید (farnesoid X receptor; FXR ) و گیرنده ( G-protein-coupled bile acid receptor 1; TGR5 G-protein-coupled bile acid receptor 1) می‌توانند مسیرهای متابولیک و ایمنی را در بافت‌های خارج از روده تحت تأثیر قرار دهند(۲۵). در نتیجه، مفهوم پست‌بیوتیک نباید به «یک متابولیت منفرد» محدود شود. اثر واقعی ممکن است حاصل شبکه‌ای از متابولیت‌ها باشد که به‌صورت هم‌زمان گیرنده‌های غشایی، تنظیم اپی‌ژنتیک، عملکرد میتوکندری و مسیرهای التهابی را تغییر می‌دهند. همین ویژگی، متابولومیکس و تحلیل چندأمیکی را برای شناسایی پست‌بیوتیک‌های نسل آینده ضروری می‌سازد. مرورهای جدید نیز بر اهمیت متابولیت‌ها به‌عنوان واسطه‌های عملکردی محور روده ریه تأکید کرده‌اند (جدول شماره ۱)(۲۶).

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15 ]

**جدول شماره ۱:** متابولیت‌های میکروبی و اجزای پست‌بیوتیکی دخیل در محور روده – ریه در عفونت‌های تنفسی

| مداخله/ترکیب | زمینه یا سناریوی تنفسی | تغییر عملکردی مرتبط با محور روده –ریه | مسیر یا هدف مولکولی مرتبط | پیامد زیستی مورد انتظار |
|---|---|---|---|---|
| استات<br>اسیدهای چرب کوتاه‌زنجیر<br>اسیدهای چرب کوتاه زنجیر<br>متابولیت‌های مشتق از تریپتوفان<br>متابولیت‌های مشتق از اسیدهای صفراوی | عفونت ویروسی و عفونت باکتریایی ثانویه<br>عفونت‌های تنفسی و پنومونی<br>عفونتRSV<br>عفونت‌های ویروسی و التهاب مخاطی<br>التهاب و عفونت‌های تنفسی | کاهش دسترسی به متابولیت‌های SCFA و اختلال در آمادگی دفاعی ریوی<br>تغییر در تولید و سیگنالینگ متابولیت‌های میکروبی<br>تغییر در ترکیب و عملکرد متابولیکی میکروبیوم<br>تغییر در متابولیسم تریپتوفان<br>تغییر در متابولیسم اسیدهای صفراوی | AMPK ،FFAR2 و مسیرهای مرتبط با متابولیسم و التهاب<br>FFAR2/FFAR3 وHDAC ها<br>FFARها و مسیرهای تنظیم ژن<br>AhR<br>FXR/TGR5 | حمایت از دفاع ضدباکتریایی و حفظ سد اپی‌تلیالی راه هوایی<br>تنظیم پاسخ ایمنی و التهاب ریوی<br>تعدیل پاسخ‌های ایمنی مخاطی<br>تنظیم پاسخ‌های مخاطی و محور IL-22<br>تعدیل پاسخ‌های ایمنی و متابولیکی |
| اجزای سلولی پست‌بیوتیکی | عفونت‌ها و اختلال دفاع مخاطی | تغییر در سیگنال‌های شناسایی اجزای میکروبی | TLR ها، NOD ها و سایر گیرنده‌های تشخیص الگو | تنظیم پاسخ ایمنی ذاتی و عملکرد سد مخاطی |
| پست‌بیوتیک‌های چند جزئی | عفونت ویروسی و عوارض یا عفونت ثانویه | تغییر هم‌زمان در عملکرد متابولیکی و ایمنی | مسیرهای چندگانه | حمایت از سد مخاطی، تنظیم التهاب و تقویت دفاع میزبان |
| پست‌بیوتیک‌های شخصی‌سازی شده | شرایط همراه با امضای میکروبی– متابولیکی مشخص | نقص عملکردی اختصاصی در محور روده–ریه | مسیر هدف انتخاب‌شده بر اساس ویژگی‌های اُمیکی | هدف‌گیری نقص عملکردی و امکان تنظیم اختصاصی پاسخ میزبان |

*پست‌بیوتیک‌ها و تنظیم ایمنی مخاطی در برابر پاتوژن‌های تنفسی*

پست‌بیوتیک‌ها در سال‌های اخیر از یک مفهوم نسبتاً نظری به یک حوزه مهم در زیست درمانی مبتنی بر میکروبیوم تبدیل شده‌اند. این اصطلاح طیف وسیعی از فرآورده‌ها و اجزای مشتق از میکروارگانیسم‌ها را از متابولیت‌ها و پروتئین‌ها گرفته تا اجزای دیواره سلولی و سایر ترکیبات زیست فعال را شامل می شود(۲۷). در زمینه عفونت‌های تنفسی، اهمیت این ترکیبات ناشی از توانایی آن‌ها در تعدیل سد مخاطی، شناسایی الگوهای میکروبی و عملکرد سلول‌های ایمنی است(۲۸).

یکی از مسیرهای مهم، شناسایی اجزای میکروبی توسط گیرنده‌های تشخیص الگو مانند گیرنده‌های شبه تول (Toll-like receptors; TLRs) و گیرنده‌های شبه NOD (NOD-like receptors; NLRs) است. برای مثال، پپتیدوگلیکان و قطعات آن می‌توانند از طریق مسیرهای NOD2 و TLR ها سیگنال‌های ایمنی ایجاد کنند. با این حال، نتیجه این تحریک الزاماً التهاب مخرب نیست؛ شدت، مدت و زمینه سلولی سیگنال تعیین می‌کند که پاسخ به سمت تحمل، آماده‌سازی ایمنی یا التهاب سوق پیدا کند(۲۹).

شواهد حاصل از مطالعات مربوط به لاکتوباسیلوس رامنوسوس CRL1505 نشان داده‌اند که اجزای سلولی یک سویه ایمونوبیوتیک می‌توانند بر بازیابی جمعیت‌های سلولی ایمنی در مخاط تنفسی اثرگذار باشند. در این مدل، پپتیدوگلیکان به‌عنوان یکی از اجزای مؤثر مطرح شده و پاسخ‌های ایمنی مخاطی را تقویت کرده است؛ با این حال، خود نویسندگان تأکید کرده‌اند که چنین اثری را نمی‌توان به همه سویه‌های لاکتوباسیلوس رامنوسوس یا تمام پروبیوتیک‌ها تعمیم داد. این نکته از نظر توسعه پست‌بیوتیک‌ها بسیار مهم است، زیرا اثر پست‌بیوتیکی ذاتاً اختصاصی سویه و محصول است(۳۰). از منظر عملکردی، پست‌بیوتیک‌ها می‌توانند چند سطح دفاعی، تقویت اتصالات بین سلولی اپی‌تلیوم، تغییر ترشح موکوس و پپتیدهای ضد میکروبی، تعدیل فعالیت ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک، تنظیم Treg/Th17 و تغییر تولید سیتوکین‌ها و اینترفرون‌ها، را تحت تأثیر قرار دهند.

بنابراین، هدف مطلوب لزوماً تحریک حداکثری ایمنی نیست؛ بلکه تنظیم مناسب شدت و زمان پاسخ ایمنی است(۳۱). این موضوع در عفونت‌های تنفسی اهمیت ویژه‌ای دارد، زیرا پاسخ ناکافی می‌تواند به تکثیر پاتوژن منجر شود، در حالی که پاسخ بیش از حد ممکن است آسیب بافتی، اختلال سد اپی‌تلیالی و التهاب سیستمیک ایجاد کند. به همین دلیل، پست‌بیوتیک‌ها می‌توانند در آینده بیش‌تر به‌عنوان تنظیم کننده ایمنی مطرح شوند تا محرک‌های ساده سیستم ایمنی شناخته شوند(۳۲).

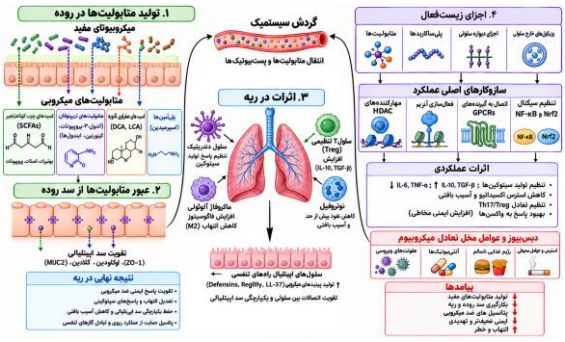
[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15 ]

*پست‌بیوتیک‌ها در عفونت‌های ویروسی تنفسی و سوپراینفکشن‌های باکتریایی*

بیش‌ترین شواهد مکانیکی محور روده–ریه در عفونت‌های ویروسی تنفسی به آنفلوانزا، ویروس سینسیشیال تنفسی و SARS-CoV-2 مربوط است. مطالعات نشان داده‌اند که عفونت‌های ویروسی می‌توانند ترکیب میکروبیوم روده و متابولوم آن را تغییر دهند و این تغییرات به نوبه خود بر شدت التهاب و دفاع ریوی اثر بگذارند(۳۳). مطالعات جدید نیز ارتباط میان تغییرات میکروبیوتای روده و پاسخ ایمنی ریوی در این سه عفونت ویروسی را برجسته کرده‌اند. در ویروس سینسیشیال تنفسی، تغییر در ترکیب میکروبیوم و سطح اسید های چرب کوتاه زنجیر با عفونت ارتباط دارد و اسید های چرب کوتاه زنجیر به‌عنوان اهداف درمانی بالقوه مطرح شده‌اند(۳۴). در مورد آنفلوانزا، شواهد مستقیم‌تر است، کاهش استات ناشی از اختلال عملکرد میکروبیوم می‌تواند عملکرد ضدباکتریایی ماکروفاژهای آلوئولی را تضعیف کند و خطر سوپراینفکشن پنوموکوکی را افزایش دهد. تجویز استات این اختلال را تا حدی معکوس کرده و از طریق FFAR2 موجب کاهش بار باکتریایی و آسیب ریوی شده است(۶).

این مسئله یک نکته مهم را برجسته می‌کند که پست‌بیوتیک‌ها ممکن است در عفونت‌های ویروسی صرفاً با کاهش تکثیر ویروس عمل نکنند، بلکه با حفظ آمادگی ایمنی میزبان برای مقابله با پاتوژن‌های ثانویه نیز اثرگذار باشند. چنین رویکردی به‌ویژه در آنفلوانزا اهمیت دارد، زیرا مرگ‌ومیر قابل توجهی از عوارض عفونت ثانویه باکتریایی ناشی می‌شود(۳۵). از طرف دیگر، استفاده از پست‌بیوتیک‌ها می‌تواند مزیتی نسبت به پروبیوتیک‌های زنده داشته باشد. فرآورده‌های غیرزنده معمولاً از نظر کنترل دوز، پایداری، استانداردسازی و ایمنی بالقوه ساده‌تر هستند و خطرات مربوط به زنده بودن میکروارگانیسم را کاهش می‌دهند. با این حال، این مزیت نظری نباید با اثربخشی بالینی اثبات شده اشتباه گرفته شود. بخش قابل توجهی از شواهد موجود هنوز از مدل‌های حیوانی یا آزمایشگاهی حاصل شده است(۳۶).

در مورد SARS-CoV-2 نیز اختلالات میکروبیوم روده با شدت بیماری ارتباط داشته‌اند، اما هنوز نمی‌توان نتیجه گرفت که یک پست‌بیوتیک مشخص می‌تواند از عفونت یا بیماری شدید پیشگیری کند. بنابراین، مسیر منطقی آینده، شناسایی امضاهای متابولیکی قابل پیش‌بینی و سپس آزمون مداخلات پست‌بیوتیکی استاندارد شده در کارآزمایی‌های انسانی است و تجویز تجربی ترکیبات متابولیکی بدون تعیین مکانیسم و دوز توصیه نمی‌شود (۳۷، ۳۸ ) (تصویر شماره ۲).




**تصویر شماره ۲:** محور روده–ریه در عفونت های تنفسی، نقش متابولیت های میکروبی در تنظیم ایمنی مخاطی، دیس‌بیوز روده می‌تواند با کاهش تولید متابولیت‌های میکروبی و اختلال در سد اپی‌تلیالی، سیگنال‌های تنظیمی محور روده– ریه را تغییر دهد. اسیدهای چرب کوتاه زنجیر از طریق FFAR2/FFAR3 و مهار HDACها، متابولیت‌های تریپتوفان از طریق AhR و مشتقات اسیدهای صفراوی از طریق FXR/TGR5 بر سلول‌های ایمنی و اپی‌تلیال ریه اثر می‌گذارند. این مسیرها می‌توانند عملکرد ماکروفاژها و سایر سلول‌های ایمنی، پاسخ‌های ضد ویروسی و ضد باکتریایی، یکپارچگی سد مخاطی و شدت التهاب را تنظیم کنند. اجزای زیست فعال نیز با اثر بر گیرنده‌های تشخیص الگو و مسیرهای التهابی و اکسیداتیو، از جمله TLR/NOD، NF-κB و Nrf2، ظرفیت تعدیل این فرایندها را دارند.

*از پست‌بیوتیک‌های تجربی تا درمان‌های هدفمند محور روده ریه*

یکی از مهم‌ترین چالش‌های این حوزه، فاصله میان یافته‌های امیدوار کننده آزمایشگاهی و کاربرد بالینی

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15 ]

است. اگر چه مطالعات متعددی نشان داده‌اند که پروبیوتیک‌ها، متابولیت‌ها و سایر فرآورده‌های میکروبی می‌توانند پاسخ‌های ایمنی ریوی را تغییر دهند، اما نتایج بین سویه‌ها، فرآورده‌ها و مدل‌های بیماری یکسان نیستند(۳۹). حتی در مورد لاکتوباسیلوس ها، اثرات تنفسی به‌شدت به سویه، دوز، زمان تجویز و وضعیت میزبان وابسته گزارش شده است(۴۰). بنابراین، نسل آینده پست‌بیوتیک‌ها احتمالاً بر اساس یک ماده واحد و عمومی طراحی نخواهد شد. رویکرد مطلوب، ابتدا شناسایی فنوتیپ ایمنی یا متابولیکی مطلوب و سپس انتخاب یا مهندسی یک محصول برای ایجاد همان فنوتیپ است(۲۸). برای مثال، در بیماری‌ای که با کاهش استات و ضعف عملکرد ماکروفاژهای آلوئولی همراه است، یک مداخله مبتنی بر استات یا آگونیست FFAR2 ممکن است منطقی باشد؛ در حالی که در شرایطی با التهاب بیش از حد، هدف می‌تواند افزایش متابولیت‌های دارای اثر تنظیمی مانند بوتیرات یا مشتقات تریپتوفان باشد(۴۱).

این رویکرد به توسعه پست‌بیوتیک‌های عملکرد محور نیاز دارد؛ یعنی محصول نه صرفاً بر اساس نام سویه تولید کننده، بلکه بر اساس ترکیب شیمیایی، فعالیت زیستی، گیرنده هدف، فارماکوکینتیک و اثر ایمنی آن تعریف شود(۲۸). در این زمینه، متابولومیکس، پروتئومیکس، shotgun metagenomics و single-cell transcriptomics می‌توانند برای ارتباط دادن تغییرات میکروبیوم با پاسخ‌های سلولی در ریه مورد استفاده قرار گیرند. از سوی دیگر، زمان‌بندی درمان اهمیت زیادی دارد. تقویت ایمنی در مرحله اولیه عفونت ممکن است مفید باشد، اما تحریک بیش از حد پاسخ التهابی در مرحله آسیب ریوی می‌تواند پیامد معکوس داشته باشد. بنابراین، زمان، دوز، مسیر تجویز و وضعیت ایمنی میزبان باید بخشی از طراحی درمان باشد(۴۲، ۴۳). در نهایت، برای انتقال این فناوری به بالین، مطالعات آینده باید علاوه بر پیامدهای بالینی، شاخص‌های مکانیکی مانند سطح اسید های چرب کوتاه زنجیر، ترکیب میکروبیوم، متابولوم سرم، نفوذپذیری سد اپی‌تلیالی، فعالیت ماکروفاژهای آلوئولی، پروفایل سیتوکینی و پاسخ‌های اختصاصی T و B را نیز اندازه‌گیری کنند. مطالعات چندأمیکی جدید نشان داده‌اند که هنوز بسیاری از مسیرهای ارتباطی محور روده- ریه به‌طور کامل شناخته نشده‌اند(۴۴، ۴۵).

### *چالش‌های ترجمه پست‌بیوتیک‌ها به درمان‌های هدفمند محور روده- ریه*

با وجود شواهد رو به افزایش درباره نقش پست‌بیوتیک‌ها در تعدیل محور روده—ریه، فاصله قابل توجهی میان یافته‌های آزمایشگاهی و کاربرد بالینی آن‌ها وجود دارد. نخستین چالش، ناهمگونی مفهومی و ترکیبی فرآورده‌های موسوم به پست‌بیوتیک است. بر اساس تعریف اجماعی انجمن علمی بین‌المللی پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها ( International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics; ISAPP)، پست‌بیوتیک باید شامل میکروارگانیسم‌های غیرفعال شده و/یا اجزای آن‌ها باشد و ایجاد منفعت سلامت در میزبان نیز باید نشان داده شود؛ بنابراین، استفاده از اصطلاح پست‌بیوتیک برای هر سوپرناتانت بدون سلول، متابولیت منفرد یا ترکیب تخمیری از نظر علمی نیازمند احتیاط است. این مسئله در مطالعات مربوط به عفونت‌های تنفسی اهمیت ویژه‌ای دارد، زیرا محصولات مختلف ممکن است از نظر سویه تولید کننده، محیط کشت، مرحله رشد، روش غیرفعال‌سازی، ترکیبات سلولی و متابولیت‌های همراه تفاوت اساسی داشته باشند(۴۶، ۴۷).

چالش دوم، استانداردسازی دوز و تعیین جزء فعال است. در بسیاری از مطالعات پیش‌بالینی مشخص نیست که اثر مشاهده شده عمدتاً ناشی از یک متابولیت مشخص، اجزای دیواره سلولی، پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک یا تعامل چندین مولکول با یکدیگر است. حتی روش غیرفعال‌سازی می‌تواند ویژگی‌های ساختاری و فعالیت

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15 ]

زیستی فرآورده را تغییر دهد. از این رو، توصیف کامل محصول با روش‌هایی مانند کروماتوگرافی مایع-طیف‌سنجی جرمی ( liquid chromatography-mass spectrometry; LC-MS )، کروماتوگرافی گازی-طیف‌سنجی جرمی ( gas chromatography-mass spectrometry; GC-MS )، پروتئومیکس، آنالیز لیپیدوم و تعیین دقیق مقدار اجزای زیست‌فعال باید بخشی از توسعه پست‌بیوتیک‌های نسل آینده باشد(۲۰، ۴۸). مطالعات جدید نیز استانداردسازی، تعیین دوز، شناسایی مکانیسم و تکرارپذیری بالینی را از موانع اصلی انتقال این محصولات به کاربرد درمانی می‌دانند. در محور روده– ریه، زمان‌بندی مداخله نیز اهمیت بنیادی دارد. یک ترکیب ممکن است در مرحله اولیه عفونت با تقویت دفاع ضد پاتوژنی مفید باشد، اما همان مسیر در مرحله التهاب شدید یا آسیب ریوی بالقوه می‌تواند پیامد متفاوتی داشته باشد. بنابراین، تجویز پست‌بیوتیک نباید صرفاً بر اساس توانایی آن در افزایش یک نشانگر ایمنی ارزیابی شود؛ بلکه باید مشخص شود آیا این تغییر به حذف مؤثر پاتوژن بدون تشدید آسیب بافتی منجر می‌شود یا خیر(۳۶، ۴۲). این موضوع به‌خصوص برای عفونت‌های ویروسی مانند آنفلوانزا و ویروس سینسیشیال تنفسی که هم نقص دفاع ضد ویروسی و هم التهاب بیش از حد می‌توانند در پاتوژنز نقش داشته باشند، اهمیت دارد. شواهد اختصاصی درباره پست‌بیوتیک‌ها در سلامت تنفسی امیدوارکننده است، اما نتایج کارآزمایی‌های بالینی تاکنون کاملاً یکنواخت نبوده‌اند(۴۵، ۴۹).

از سوی دیگر، تفاوت فردی در میکروبیوم و متابولیسم میزبان می‌تواند پاسخ به یک پست‌بیوتیک یکسان را تغییر دهد. عواملی مانند سن، رژیم غذایی، مصرف آنتی‌بیوتیک، بیماری‌های زمینه‌ای و وضعیت ایمنی می‌توانند سطح پایه اسید های چرب کوتاه زنجیر، مشتقات تریپتوفان و سایر متابولیت‌های میکروبی را تغییر دهند. بنابراین، رویکرد آینده احتمالاً به سمت انتخاب بیماران بر اساس پروفایل میکروبی– متابولیکی پیش خواهد رفت. در چنین الگویی، ابتدا وضعیت میکروبیوم و متابولوم بیمار مشخص شده و سپس فرآورده‌ای انتخاب می‌شود که نقص عملکردی غالب، برای مثال کاهش تولید استات یا بوتیرات، را هدف قرار دهد(۲۶، ۵۰، ۵۱).

یک مانع مهم دیگر، کمبود مطالعات بالینی مکانیزم محور در عفونت‌های تنفسی است. بخش بزرگی از شواهد موجود از مدل‌های حیوانی و آزمایشگاهی به دست آمده و نمی‌توان اثر مشاهده شده در موش را مستقیماً به انسان تعمیم داد. مطالعات انسانی آینده باید علاوه بر پیامدهایی مانند بروز عفونت، مدت بیماری، بستری و شدت علائم، شاخص‌های مکانیکی شامل ترکیب میکروبیوم، متابولوم سرم، سطح اسید های چرب کوتاه زنجیر، نفوذپذیری سد اپی‌تلیالی، عملکرد سلول‌های ایمنی و پروفایل سیتوکینی را نیز اندازه‌گیری کنند. چنین طراحی امکان تعیین مکانیسم پاسخ و شناسایی پاسخ دهندگان و غیر پاسخ دهندگان را فراهم خواهد کرد(۴۵، ۴۹، ۵۲). در نهایت، مسائل مربوط به ایمنی، کیفیت تولید و مقررات نباید نادیده گرفته شوند. اگر چه عدم توانایی پست‌بیوتیک‌ها برای تکثیر و کلونیزه شدن می‌تواند مزیت مهمی نسبت به میکروارگانیسم‌های زنده باشد، ایمنی هر محصول باید به‌صورت اختصاصی ارزیابی شود و نمی‌توان ایمنی یک سویه یا فرآورده را به تمام پست‌بیوتیک‌ها تعمیم داد. همچنین، چارچوب‌های قانونی و الزامات تعریف، کمی‌سازی، اثربخشی و برچسب‌گذاری این محصولات هنوز در حال تکامل هستند(۳۶، ۴۶).

بنابراین، مسیر آینده از پست‌بیوتیک‌های تجربی و ناهمگون به سوی فرآورده‌های تعریف شده، استاندارد شده و مکانیسم محور خواهد بود. ترکیب متابولومیکس، میکروبیومیکس، پروتئومیکس و داده‌های بالینی می‌تواند امکان شناسایی «امضای متابولیکی » مرتبط با پاسخ به درمان را فراهم کند. در نهایت، موفقیت این حوزه نه صرفاً با اثبات این که پست‌بیوتیک‌ها قادر به تغییر ایمنی هستند، بلکه با نشان دادن این موضوع تعیین خواهد شد که کدام محصول،

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15 ]

در چه دوزی، در چه مرحله‌ای از عفونت و در کدام گروه از بیماران می‌تواند تعادل میان حذف پاتوژن، حفظ سد مخاطی و کنترل التهاب ریوی را به‌طور قابل پیش‌بینی به نفع میزبان تغییر دهد(۳۶، ۵۰، ۵۳).

## سپاسگزاری

پژوهش حاضر با شماره گرنت ۸۲۸۱ مورد حمایت مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قم می باشد.

## References

1- Ozma MA, Rashedi J, Poor BM, Vegari A, Asgharzadeh V, Kafil HS, etal. Tuberculosis and diabetes mellitus in Northwest of Iran. Infect Disord Drug Targets 2020;20(5):667-671 PMID: 31322073.

2- GBD 2023 Lower Respiratory Infections and Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of lower respiratory infections and aetiologies, 1990-2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. Lancet Infect Dis 2025;26(4):343-361 PMID: 41412141.

3- Ngo VL, Lieber CM, Kang HJ, Sakamoto K, Kuczma M, Plemper RK, Gewirtz AT. Intestinal microbiota programming of alveolar macrophages influences severity of respiratory viral infection. Cell Host Microbe 2024;32(3):335-348. e8 PMID: 38295788.

4- Liu J, Hong W, Sun Z, Zhang S, Xue C, Dong N. The gut-lung axis: effects and mechanisms of gut microbiota on pulmonary diseases. Front Immunol 2025;16:1693964.

5- Beyoğlu D, Idle JR. The Gut–Lung Microbiome Crosstalk and Pulmonary Disease. Biomolecules 2026;16(6):833 PMID: 42352300.

6- Sencio V, Barthelemy A, Tavares LP, Machado MG, Soulard D, Cuinat C, etal. Gut dysbiosis during influenza contributes to pulmonary pneumococcal superinfection through altered short-chain fatty acid production. Cell Rep 2020;30(9):2934-2947. e6 PMID: 32130898.

7- Hu L, Sun L, Yang C, Zhang DW, Wei YY, Yang MM, etal. Gut microbiota-derived acetate attenuates lung injury induced by influenza infection via protecting airway tight junctions. J Transl Med 2024;22(1):570 PMID: 38879538.

8- Ozma MA, Fadaee M, Hosseini HM, Ataee MH, Mirhosseini SA. A critical review of postbiotics as promising novel therapeutic agents for clostridial infections. Probiotics and Antimicrobial Proteins 2025;17(2):656-667.

9- Ozma MA, Hosseini HM, Ataee MH, Mirhosseini SA. Evaluating the antibacterial, antibiofilm, and anti-toxigenic effects of postbiotics from lactic acid bacteria on Clostridium difficile. Iran J Microbiol 2024;16(4):497-508 PMID: 39267941.

10- Chen N, Li L, Han Y, Chen Z. The role of gut microbiota in the modulation of pulmonary immune response to viral infection through the gut-lung axis. J Inflamm Res 2025:11755-11781.

11- Mann ER, Lam YK, Uhlig HH. Short-chain fatty acids: linking diet, the microbiome and immunity. Nat Rev Immunol 2024;24(8):577-595 PMID: 38565643.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15 ]

12- Wang J, Zhao Q, Zhang S, Liu J, Fan X, Han B, etal. Microbial short chain fatty acids: Effective histone deacetylase inhibitors in immune regulation. Int J Mol Med 2025;57(1):16 PMID: 41201037.
13- Machado MG, Patente TA, Rouillé Y, Heumel S, Melo EM, Deruyter L, etal. Acetate improves the killing of Streptococcus pneumoniae by alveolar macrophages via NLRP3 inflammasome and glycolysis-HIF-1α axis. Front Immunol 2022;13:773261 PMID: 35126390.
14- Hanada S, Pirzadeh M, Carver KY, Deng JC. Respiratory viral infection-induced microbiome alterations and secondary bacterial pneumonia. Front Immunol 2018;9:2640 PMID: 30505304.
15- Groves HT, Higham SL, Moffatt MF, Cox MJ, Tregoning JS. Respiratory viral infection alters the gut microbiota by inducing inappetence. MBio 2020;11(1):e03236-19 PMID: 32071269.
16- Yu X, Yu X, Wang Y, Guo X, Wang C, Wang F. Respiratory diseases and the gut microbiota: an updated review. Front Cell Infect Microbiol 2025;15:1629005.
17- Boncheva I, Poudrier J, Falcone EL. Role of the intestinal microbiota in host defense against respiratory viral infections. Curr Opin Virol 2024;66:101410 PMID: 38718575.
18- Maruyama D, Doan TN, Tian X, Chaki T, Yeh JJ, Layden BT, Prakash A. Gut Microbiota–Derived Lipopolysaccharides and Short-Chain Fatty Acids Regulate Immune Responses via FFAR2/FFAR3 in Lung Ischemia–Reperfusion Injury. Ann N Y Acad Sci 2025;1553(1):449-460 PMID: 41031863.
19- Brown RL, Sequeira RP, Clarke TB. The microbiota protects against respiratory infection via GM-CSF signaling. Nature communications 2017;8(1):1512.
20- Vinderola G, Benkowski A, Bernardeau M, Chenoll E, Collado MC, Cronin U, etal. Postbiotics: a perspective on their quantification. Frontiers in Nutrition 2025;12:1582733.
21- Chen H, Xu Y, Qiu J, Guan Z, Yu S, Ding Y. Differential regulatory mechanisms of gut-derived SCFAs (acetate, propionate, butyrate) on the pulmonary TLR2 signaling pathway and their roles in the inflammatory balance of bacterial pneumonia. Eur J Med Res 2026;31(1):249 PMID: 41521304.
22- Zhang F, Luan J, Suo L, Wang H, Zhao Y, Sun T, etal. Altered gut microbiota and metabolite profiles in community-acquired pneumonia: a metagenomic and metabolomic study. Microbiology Spectrum 2025;13(4):e02639-2417.
23- Arpaia N, Campbell C, Fan X, Dikiy S, Van Der Veeken J, etal. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. Nature 2013;504(7480):451-455 PMID: 24226773.
24- Zelante T, Iannitti RG, Cunha C, De Luca A, Giovannini G, Pieraccini G, etal. Tryptophan catabolites from microbiota engage aryl hydrocarbon receptor and balance mucosal reactivity via interleukin-22. Immunity 2013;39(2):372-385 PMID: 23973224.
25- Hang S, Paik D, Yao L, Kim E, Trinath J, Lu J, etal. Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation. Nature 2019;576(7785):143-148 PMID: 31776512.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15 ]

26- Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. Cell 2016;165(6):1332-1345 PMID: 27259147.
27- Prajapati N, Patel J, Singh S, Yadav VK, Joshi C, Patani A, etal. Postbiotic production: harnessing the power of microbial metabolites for health applications. Frontiers in Microbiology 2023;14:1306192.
28- Aguilar-Toalá J, Garcia-Varela R, Garcia H, Mata-Haro V, González-Córdova A, Vallejo-Cordoba B, etal. Postbiotics: An evolving term within the functional foods field. Trends In Food Science & Technology 2018;75:105-114.
29- Wolf AJ. Peptidoglycan-induced modulation of metabolic and inflammatory responses. Immunometabolism (Cobham (Surrey, England) 2023;5(2):e00024 PMID: 37128291.
30- Salva S, Kolling Y, Ivir M, Gutiérrez F, Alvarez S. The role of immunobiotics and postbiotics in the recovery of immune cell populations from respiratory mucosa of malnourished hosts: Effect on the resistance against respiratory infections. Front Nutr 2021;8:704868 PMID: 34458307.
31- Zdybel K, Śliwka A, Polak-Berecka M, Polak P, Waśko A. Postbiotics formulation and therapeutic effect in inflammation: A systematic review. Nutrients 2025;17(13):2187 PMID: 40647290.
32- Wells JM, Rossi O, Meijerink M, Van Baarlen P. Epithelial crosstalk at the microbiota–mucosal interface. Proc Natl Acad Sci 2011;108(supplement_1):4607-4614 PMID: 20826446.
33- El-Khoury G, Hajjar C, Geitani R, Karam Sarkis D, Butel MJ, Barbut F, etal. Gut microbiota and viral respiratory infections: microbial alterations, immune modulation, and impact on disease severity: a narrative review. Front Microbiol 2025;16:1605143.
34- Liang M, Dong Q, Wu W, Fan J. Short-chain fatty acids: promising therapeutic targets for respiratory syncytial virus infection. Clin Rev Allergy Immunol 2025;68(1):8 PMID: 39873814.
35- Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung–gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. Mucosal Immunol 2021;14(2):296-304 PMID: 33500564.
36- Mokashe NU, Talkal R, Tokdar P. Postbiotics: Definitions, Manufacturing, Analytical Characterization, and Clinical Evidence for Human and Animal Health. Current Microbiology 2026;83(5):278.
37- Raj ST, Bruce AW, Anbalagan M, Srinivasan H, Chinnappan S, Rajagopal M, etal. COVID-19 influenced gut dysbiosis, post-acute sequelae, immune regulation, and therapeutic regimens. Front Cell Infect Microbiol 2024;14:1384939 PMID: 38863829.
38- Essex M, Millet Pascual-Leone B, Löber U, Kuhring M, Zhang B, Brüning U, etal. Gut microbiota dysbiosis is associated with altered tryptophan metabolism and dysregulated inflammatory response in COVID-19. Npj Biofilms Microbiomes 2024;10(1):66 PMID: 39085233.
39- Żółkiewicz J, Marzec A, Ruszczyński M, Feleszko W. Postbiotics—a step beyond pre-and probiotics. Nutrients 2020;12(8):2189 PMID: 32717965.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15 ]

40- Du T, Lei A, Zhang N, Zhu C. The beneficial role of probiotic Lactobacillus in respiratory diseases. Front Immunol 2022;13:908010 PMID: 35711436.

41- Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K, Sichelstiel AK, Sprenger N, Ngom-Bru C, etal. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. Nat Med 2014;20(2):159-166 PMID: 24390308.

42- Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut–lung axis. Mucosal immunol 2019;12(4):843-850 PMID: 30976087.

43- Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beaufils F, Wieërs G, Guery B, Delhaes L. The gut-lung axis in health and respiratory diseases: a place for inter-organ and inter-kingdom crosstalks. Front Cell Infect Microbiol 2020;10:9 PMID: 32140452.

44- Peng B, Chang X. Omics Approaches to Unraveling the Complexity of the Gut-Lung Axis. Methods Mol Biol 2026:147-164 PMID: 42108295.

45- Özçam M, Lynch SV. The gut–airway microbiome axis in health and respiratory diseases. Nat Rev Microbiol 2024;22(8):492-506 PMID: 38778224.

46- Salminen S, Collado MC, Endo A, Hill C, Lebeer S, Quigley EM, etal. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021;18(9):649-667 PMID: 33948025.

47- Vinderola G, Sanders ME, Salminen S. The concept of postbiotics. Foods 2022;11(8):1077 PMID: 35454664.

48- Zhu Y, Xiao M, Kang T, He Y, Zhang J, Zhao Y, Xiao X. The role of inactivation methods in shaping postbiotic composition and modulating bioactivity: a review. Foods 2025;14(13):2358.

49- Lan J, Wu S, Li H, Wang J, Li M. Postbiotics in respiratory health: functional components, innovative application, and emerging challenges. J Nutr 2025 155(11):3676-3692 PMID: 40976480.

50- Zmora N, Zilberman-Schapira G, Suez J, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, etal. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. Cell 2018;174(6):1388-1405. e21 PMID: 30193112.

51- Jiang Y, Jiang S, Wang Z, Zhu P, Zhang J, Teng F, etal. Precise probiotic therapy: Advances, bottlenecks, and the road to microbiome-informed nutrition. Gut Microbes 2026;18(1):2623359 PMID: 41617669.

52- Williams LM, Stoodley IL, Berthon BS, Wood LG. The effects of prebiotics, synbiotics, and short-chain fatty acids on respiratory tract infections and immune function: a systematic review and meta-analysis. Adv Nutr 2022;13(1):167-192 PMID: 34543378.

53- Gilbert JA, Blaser MJ, Caporaso JG, Jansson JK, Lynch SV, Knight R. Current understanding of the human microbiome. Nat Med 2018;24(4):392-400.

[ Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15 ]